UNIVERSITE PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE
ANNÉE 1971 N° 118

RECHERCHES sur l'EFFET du CHLORPROPAMIDE dans le traitement du DIABÈTE INSIPIDE

Thèse

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

présentée et soutenue publiquement le 15 juin 1971

PAR

Michèle FAURY

Membres du Jury

MM. P. MONTASTRUC		*Président*
H. BOUISSOU		
M. PUJOL		*Assesseurs*
J.-C. DUMAS		
J.-P. GÉRAL		*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0062

RECHERCHES SUR L'EFFET DU CHLORPROPAMIDE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE INSIPIDE

UNIVERSITE PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE
ANNÉE 1971 N° 118

RECHERCHES sur l'EFFET du CHLORPROPAMIDE dans le traitement du DIABÈTE INSIPIDE

Thèse

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

présentée et soutenue publiquement le 15 juin 1971

PAR

Michèle FAURY

Membres du Jury

MM. P. MONTASTRUC	*Président*	
H. BOUISSOU	*Assesseurs*	
M. PUJOL		
J.-C. DUMAS		
J.-P. GERAL	*Suppléant*	

TOULOUSE
IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS MÉDICALES

Président de l'Université ..... M. LARENG
1er Vice-Président ..... M. MATHIS
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales, Toulouse-Purpan .. M. MONNIER
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales, Toulouse-Rangueil. . M. ENJALBERT

DOYENS HONORAIRES
MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER
PROFESSEURS HONORAIRES
MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.

SECTION MÉDECINE — PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique. . . . .MM. DARDENNE.
Clinique médicale Sud ..... GADRAT.
Clinique chirurgicale ..... FICAT.
Clinique chirurgicale A et gynécologie . . . . . POULHES.
Clinique chirur. B et du cancer. GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie. . . . . PASQUIÉ.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique..... RIEUNAU.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire. . . . . ENJALBERT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . . BAZEX.
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . LHEZ.
Clinique maladies infectieuses. . ARMENGAUD M.
Clinique médicale infantile et puériculture. . . . . SOREL.
Clinique médicale de la première enfance. . . . . BARDIER.
Clinique de neuro-chirurgie.... LAZORTHES G.
Clinique neurologique et psychiatrique. . . . . GÉRAUD.
Clinique obstétricale. . . . . PONTONNIER.
Clinique odonto-stomatologique . CADENAT.
Clinique ophtalmologique..... N...
Clinique O. R. L. et chirurgie maxillo-faciale. . . . . CALVET.
Clinique de pneumo-phtisiologie. DELAUDE.

Clinique rhumatologique. . . .MM. RUFFIÉ (R.).
Accouchement et obstétricie sociale. . . . . MONROZIÉS.
Anatomie. . . . . BASTIDE.
Anatomie pathologique. . . . . FABRE (J.).
Anesthésie et réanimation..... LARENG (L.)
Bactériologie et Virologie. . . Mme ENJALBERT.
Biophysique médicale A .....MM. AUVERGNAT.
Biophysique médicale B ..... BRU.
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIÉ (P.)
Electro-radiologie. . . . . MARQUÈS.
Embryologie générale. . . . . BROUSSY (J.)
Hématologie. . . . . RUFFIÉ (J.).
Histologie. . . . . BIMES.
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . N...
Cardiologie clinique et expérimentale . . . . . N...
Hygiène et médecine sociale .. MONNIER.
Immunologie. . . . . DUCOS.
Médecine légale et médecine du travail. . . . . PLANQUES.
Pathologie chirurgicale. . . . . DAMBRIN.
Pathologie générale et médecine expérimentale. . . . . SENDRAIL.
Pathologie médicale. . . . . RIBAUT.
Physiologie. . . . . LAPORTE (Y.).
Physiologie appliquée et pharmacologie. . . . . BAISSET.
Sémiologie et clinique médicale LAPORTE (J.).
Thérapeutique. . . . . DARNAUD.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie. ....MM. GUILHEM.
Anatomie pathologique. . . . . BOUISSOU.
Biochimie médicale. . . . . DOUSTE-BLAZY.
Histologie et Embryologie. . .. PLANEL.
Oto-Rhino-Laryngologie. . . . ... CLAUX

Pathologie médicale. . . . . .MM. BOULARD
Physiologie. . . . . MONTASTRUC.
Physiologie. . . . . BESSOU.
Physique médicale..... COMMANAY.
Pneumo-phtisiologie. . . . . MIGUÉRÈS.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique.....MM. FABRE (J.).
Bactériologie, Parasitologie, Virologie. . . . . Mme LARENG.
Biochimie médicale. . . . . MM. VALDIGUIÉ P.
Chirurgie générale. . . . . GÉDÉON.
Chirurgie générale. . . . . SARRAZIN.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. . . . . ESCHAPASSE.
Electro-Radiologie. . . . . PONS.
Electro-Radiologie. . . . . ROULLEAU

Médecine générale et Thérapeutique .....MM. BOLLINELLI
Ophtamologie. . . . . DEODATI.
Pédiatrie. . . . . DALOUS.
Neurochirurgie ..... ESPAGNO (J.).
Médecine générale et thérapeutique. . . . . SUC.
Pédiatrie ..... REGNIER.
Médecine générale..... RIBET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie.	MM. Estrade	Chirurgie générale.	MM. Escat (J.)
Médecine générale et thérapeutique.	Bès.	»	Costagliola
Pathologie expérimentale	Gleizes.	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive.	Utheza Guy
Médecine générale.	Arlet (J.).	Urologie.	Pontonnier F.
Dermatologie, Vénéréologie. . . .	Dupré.	Histologie, Embryologie, Cytogénétique.	Soleilhavoup.
Thérapeutique.	Denard	Biophysique.	Guiraud (R.)
Physiologie.	Geral (J.-P.)	Physiologie.	Pagès (B.).
Cardiologie.	Bounhoure	Parasitologie.	Larrouy.
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie.	Salvador (M.).	Immunologie, Hématologie, Maladies du sang.	Biermé (R.).
Radiologie.	Combes (P.).	Anatomie et organogénèse.	Juskiewenski
Pneumo-Phtisiologie.	Albarède J.-L.	Médecine Interne.	Fedou Robert
Pédiatrie génétique médicale. . .	Rochiccioli.	Médecine Générale.	Rascol

AGREGES

Médecine générale.	MM. Calazel.	Médecine légale	MM. Grezes-Rueff
»	Le Tallec.	Neurologie et psychiatrie	Gayral.
Chirurgie générale.	Gaubert.	Ophtalmologie	Bec.

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. Souquet.	Obstétrique	M. Espagno G.
Pathologie chirurgicale	Dieulafé.		

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie. . . . . M. Laboucarie.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Général de l'Université. . . . . M. Prineau J.-P.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Déclaration en date du 12 mai 1891.)

A MON PERE

A MA MERE

A MON FRERE, A MA SŒUR

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL MONTASTRUC

Professeur à la Faculté

Vous nous faites l'honneur de présider notre Thèse que vos bienveillants conseils nous ont permis de mener à bien.

Soyez très sincèrement remercié et veuillez accepter l'expression de notre profonde et respectueuse amitié.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUBERT BOUISSOU

Professeur d'Anatomie Pathologique
Médecin Biologiste des Hôpitaux

Votre présence dans le Jury de notre Thèse est un honneur que nous apprécions.

Nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour l'enseignement que vous nous avez donné avec indulgente et bienveillante compréhension.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL PUJOL

Maître de Conférence Agrégé
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de notre gratitude pour votre bienveillant accueil et l'honneur qui nous est donné de vous avoir présent à notre Jury de Thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-CLAUDE DUMAS

Maître de Conférence Agrégé

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre expérience et de tous vos travaux sur le sujet de notre Thèse. Nous vous en remercions profondément.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-PIERRE GERAL

Maître de Conférence Agrégé
Médecin Biologiste des Hôpitaux

Nous n'oublions pas l'enseignement que vous nous avez donné à la Faculté. Nous vous en serons toujours reconnaissant.

PLAN

INTRODUCTION.

Le problème posé, modalité d'action du chlorpropamide dans le diabète insipide.

CHAPITRE I.

Observation clinique.
Effet du chlorpropamide dans le diabète insipide de l'homme.

CHAPITRE II.

Recherches sur l'effet du chlorpropamide dans le diabète insipide expérimental du Chien.

CHAPITRE III.

Etude de l'effet du chlorpropamide sur les mouvements de l'eau chez le Crapaud.

CHAPITRE IV.

Discussion et interprétation des résultats.

CONCLUSIONS.

Le chlorpropamide n'agit pas en l'absence d'hormone antidiurétique.

INTRODUCTION

Pour traiter la polyurie et la polydipsie du diabète insipide clinique, on peut utiliser soit le traitement substitutif neurohypophysaire, soit les propriétés antidiurétique et salidiurétique des biguanides (KATSUKI, 1968), des diurétiques (CRAWFORD et KENNEDY, 1959), du chlorpropamide (ARDUINO et coll., 1966) ou du clofibrate (J.-L. DE GLENNES, 1970).

La vasopressine ou hormone antidiurétique, sous ses diverses présentations, est à priori le traitement le mieux indiqué, puisqu'il est logique de traiter une insuffisance endocrinienne par l'hormone correspondante. Son action curative met en jeu des effets oligurique, natriurétique et antidipsique avec clearance de l'eau libre négative. Cette thérapeutique « post-hypophysaire », dont un des avantages est de pouvoir être administrée par voie nasale sous forme de poudre ou de nébulisat, présente des inconvénients. La forme injectable en solution aqueuse agit trop brièvement ; la forme retard à action prolongée est résorbée irrégulièrement et l'excipient de la polyvinyl-pyrrolidone peut être source de thésaurismose. L'action vaso-constrictrice de la vasopressine n'épargne aucun territoire et expose l'insuffisant coronarien à des accidents angineux. Le traitement par l'hormone antidiurétique du diabète insipide organique doit être ininterrompu, mais il est souvent abandonné en raison d'incidents secondaires ou à la suite de l'inactivation progressive du principe par formation d'anticorps. Cette hormonothérapie substitutive est encore plus critiquable dans le cas de polydipsie primaire ; elle risque de

mettre au repos la neuro-hypophyse en créant une réduction de l'osmolarité plasmatique ; elle concourt à la transformation de la potomanie en diabète insipide « fonctionnel ».

Les diurétiques (chlorothiazide, autres benzothiazides ou acide éthacrynique...) ne présentent pas tous les inconvénients de la vasopressine, mais leurs modalités d'action sont différentes. Les thiazides sont aussi efficaces dans le diabète insipide rénal résistant à la vasopressine que dans le diabète insipide vrai d'origine neuro-hypophysaire, mais ils laissent persister souvent le signe fondamental du défaut d'hormone antidiurétique, une clearance de l'eau libre positive. Doués d'activité natriurétique, ils assurent l'excrétion du sel dans un moindre volume d'eau et leur efficacité peut se comprendre en concevant (de façon légitime) le diabète insipide comme une impossibilité d'excréter le sel dans une urine iso ou hypertonique. Mais cette interprétation ne vaut pas pour tous les salidiurétiques, puisque le diazoxide dépourvu de pouvoir natriurétique est toujours efficace dans le traitement du diabète insipide. On doit retenir aussi la possibilité d'effets secondaires de ces diurétiques sous la forme de perturbations hydro-électrolytiques (déplétion potassique) ou hydrocarbonées (hypoglycémie).

Le clofibrate ou atromid S possède une activité antidiurétique inattendue découverte fortuitement en 1970 (C. Bertrand) au cours du traitement par ce produit de l'hypercholestérolémie d'un diabète insipide. Le clofibrate paraît efficace dans toutes les formes de diabète insipide ; il diminue la clearance osmolaire, il n'entraîne pas de perturbations glycémiques, mais le siège exact de son action antidiurétique demeure inconnu comme les modalités de son influence primordiale hypolipidémiante.

Le chlorpropamide, sulfamidé hypoglycémiant, est utilisé couramment en clinique dans le traitement du diabète insipide depuis que Arduino et coll. (1966) ont découvert fortuitement ses propriétés antidiurétiques, que Reforzo-Membrives et coll. (1968) ont corrigé chez un même malade les diabètes

insipide et sucré coexistants et que de nombreux auteurs ont vérifié les constatations princeps (Bricaire et coll., 1970 ; Gilbert-Dreyfus et coll., 1970). Récemment Ingelfinger et coll. (1969) ont confirmé que vasopressine et chlorpropamide agissaient de la même manière. Effectivement, l'effet antidipsique du chlorpropamide se fait sentir en quelques heures chez l'homme en état de diabète insipide ; dès le premier jour, la polyurie est réduite de moitié et le volume urinaire revient à la normale en 3 à 5 jours.

Le chlorpropamide détermine donc une antidiurèse et la clearance de l'eau libre s'avère négative. Il est inactif dans le cas de diabète insipide néphrogénique, mais se montre efficace dans le diabète insipide familial par agénésie des noyaux hypothalamiques sécrétant l'hormone antidiurétique. Le mode d'action demeure incertain ; il n'existe pas de relation entre son pouvoir hypoglycémiant et son action oligurique. Cette incertitude a conduit à rechercher l'action du chlorpropamide dans le diabète insipide expérimental du Chien.

CHAPITRE I

Observation clinique

EFFET DU CHLORPROPAMIDE DANS LE DIABETE INSIPIDE DE L'HOMME

(Figures 1 à 6)

L'étude clinique de l'action du chlorpropamide a pu être effectuée à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Toulouse par les professeurs J. PLANQUES, R. BOLLINELLI et M. PUJOL en 1968, alors que les seuls travaux connus à l'époque étaient ceux d'ARDUINO et coll. (1966) et ceux de MEINDERS et coll. (1967).

Il s'agissait d'un homme de 37 ans, atteint depuis plus de 15 ans d'une insuffisance neuro-post-hypophysaire d'origine indéterminée mais confirmée par l'épreuve au sérum salé hypertonique. Aucun traitement n'avait jamais pu être effectué de façon suivie, malgré le caractère pitressino-sensible de l'affection, en raison des effets secondaires entraînés par les injections intramusculaires de post-hypophyse alors que les prises nasales étaient inefficaces. L'essai des thiazides s'était soldé par un échec.

Ce syndrome polyuro-polydipsique a été entièrement contrôlé par une dose journalière de chlorpropamide de 250 mg (1 comprimé le matin) et ce résultat se maintient depuis jan-

vier 1968, sans aucun incident ou effet secondaire fâcheux, en particulier en ce qui concerne l'équilibre glycémique.

Les constatations effectuées en début de traitement ont montré qu'une prise orale unique de 250 mg, administrée après surcharge hydrique, commençait à manifester très nettement son action dès les 3 premières heures : réduction de 50 % du débit urinaire, nette élévation de l'osmolarité urinaire tandis que l'osmolarité plasmatique fléchit momentanément. L'effet est maximum de la 6e à la 24e heure (avec négativation de la clearance de l'eau libre durant toute cette période), et se prolonge jusqu'au-delà de la 40e heure (fig. 1). L'élimination urinaire du Sodium, du Potassium et du Calcium, la clearance du Phosphore et le débit des ions H +, subissent des variations (fig. 2) qu'il est difficile d'interpréter en raison de la brusque réduction du débit urinaire qui intervient peut-être davantage qu'un effet propre du médicament.

Ces résultats apportent quelques précisions que l'on trouve rarement dans les publications encore peu nombreuses consacrées au même sujet.

L'absence complète d'effet secondaire sur l'équilibre glycémique après plus d'un an de traitement mérite d'être soulignée mais il convient de rester prudent avant d'exclure la possibilité d'une répercussion à long terme sur la glycorégulation et l'on peut souscrire à la proposition de Bricaire et coll. d'éviter pour l'instant ce type de traitement chez les sujets suspects d'une fragilité du système hyperglycémiant (malades âgés ou insuffisants anté-hypophysaires).

Malgré ces incertitudes, l'intérêt que suscite actuellement l'activité anti-diurétique de la chlorpropamide est entièrement justifié par la facilité d'administration et la remarquable efficacité habituelle de ce médicament, qui contrastent avec les aléas de l'opothérapie substitutive et avec la faible activité des autres thérapeutiques de remplacement connues jusqu'à présent (acétaminophen, thiazidiques, utilisés seuls ou associés au triamtérène, biguanides...).

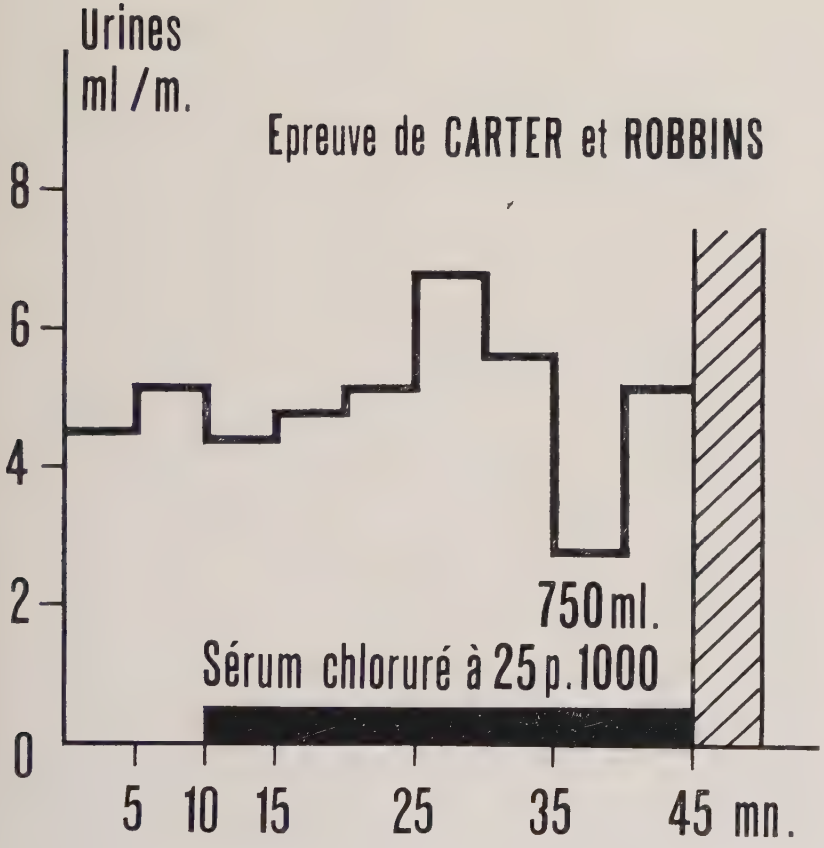

FIGURE 1

Epreuve de Carter et Robbins.

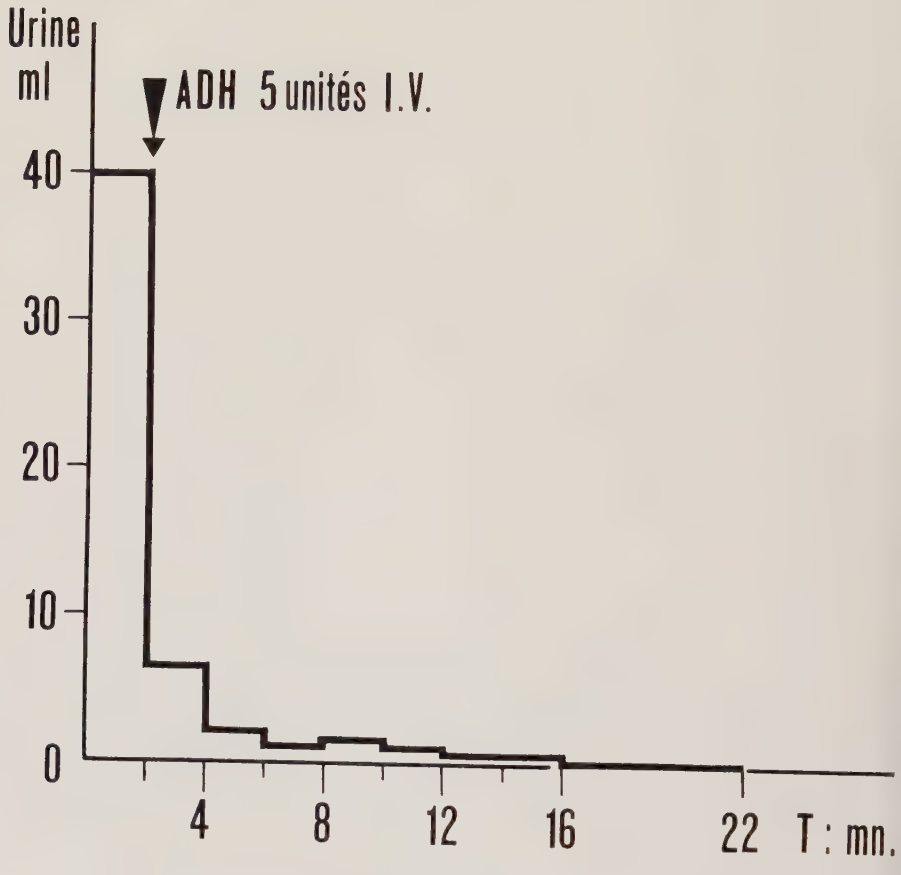

FIGURE 2
Influence de 5 unités d'hormone antidiurétique sur le débit urinaire.

L'observation recueillie par le Professeur PLANQUES et ses collaborateurs paraît présenter divers points particulièrement intéressants.

Le cas étudié peut être considéré comme un diabète insipide vrai par insuffisance neuro-hypophysaire vérifié par le test de CARTER et ROBBINS au sérum salé hypertonique. Ce syndrome polyuro-polydipsique est sensible à la vasopressine.

Le chlorpropamide reproduit les effets du traitement antidiurétique substitutif, avec oligurie, féduction de la soif et natriurèse ; la clearance de l'eau libre, devient négative comme l'avaient montré HOCKEN et LONGSON (1968).

L'effet thérapeutique se poursuit à ce jour et donc depuis plus de trois ans, dans des conditions satisfaisantes, sans accidents secondaires, sans hypoglycémie critique.

Le mode d'action du chlorpropamide demeure encore incertain malgré son efficacité généralement observée dans les cas de diabète insipide.

Après cette première phase d'investigations cliniques, on peut envisager trois mécanismes pour expliquer l'action antidiurétique du chlorpropamide :

1) une action rénale directe, mimant les effets distaux de l'hormone antidiurétique ;

2) une stimulation de la neuro-sécrétion hypothalamique ; ou

3) une inhibition de l'inactivation de l'hormone antidiurétique circulante.

Pour discuter ces hypothèses, il était indiqué de rechercher les effets du chlorpropamide dans le diabète insipide expérimental du Chien.

CHAPITRE II

Etude sur l'animal

RECHERCHES SUR L'EFFET DU CHLORPROPAMIDE DANS LE DIABETE INSIPIDE EXPERIMENTAL DU CHIEN

(Figures 6 à 9)

Cette expérimentation a été poursuivie dans le Service de Physiologie Appliquée et Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse du Professeur A. BAÏSSET où l'on a étudié notamment l'action natriurétique et fortement antidipsique de l'hormone antidiurétique (BAÏSSET et coll., 1960) ainsi que l'effet hypoglycémiant nettement insulino-mimétique de cette sécrétion neuro-hypophysaire.

Techniques

Dix chiens mâles de 14 à 17 kilogrammes ont subi, sous anesthésie générale profonde, la section du tractus supra-optico-hypophysaire par voie trans-sphénoïdale. La surveillance quotidienne du volume des urines et des boissons a permis de suivre le déroulement classique en trois phases et l'apparition d'un diabète insipide définitif, vingt jours environ après l'intervention initiale, caractérisé par un syndrome polyuro-polydipsique oscillant entre 2 et 5 litres par jour.

Dans ces conditions, la glycémie, la natrémie et la kaliémie étaient appréciées quotidiennement chez l'animal à jeun ; la natriurèse et la kaliurèse étaient mesurées sur des échantillons journaliers d'urines. Dans quelques cas, l'activité antidiurétique du sérum a été appréciée, après extraction par méthode biologique sur le Rat éthalonné. Enfin, par chromatographie sur gel de silice, on a recherché, après surcharge hydrique, la présence dans le sang d'un principe diurétique qu'une précédente expérimentation animale avait permis de déceler dans la lymphe, puis dans le sang veineux (Baïsset et coll., 1968).

A divers moments de l'expérimentation, on injectait par voie intraveineuse, soit le chlorpropamide + à raison de 250 mg/jour en deux doses, soit l'hormone antidiurétique sous la forme de lysine-vasopressine chromatographiquement pure ++ par voie intramusculaire à des doses journalières comprises entre 1 et 10 unités internationales, soit enfin le chlorpropamide à dose non efficace associé à des doses également infra-liminaires de vasopressine.

Résultats

Le chlorpropamide seul à la dose quotidienne de 250 milligrammes par jour en deux injections intraveineuses n'entraîne aucun effet significatif sur la polyurie et la polidipsie du diabète insipide expérimental (fig. 6 et 7). Cette absence d'effet a été observée chez neuf sujets sur les dix étudiés. La drogue n'entraîne par ailleurs aucune modification des taux urinaires et sanguins du sodium et du potassium, mais elle détermine chez l'animal à jeun une baisse de la glycémie jusqu'à 0,60 à 0,70 gramme par litre.

L'activité antidiurétique du sang demeurait faible ou nulle, et la chromatographie ne révélait aucun changement plasma-

---

+ Diabinèse * Pfizer-Clin.

++ Postacton * Ferring.

tique notable. Dans un cas cependant parmi les dix étudiés, le chlorpropamide a déterminé en cinq jours un effet antidiurétique prolongé apparu à la fin du traitement (fig. 8).

La lysine-vasopressine exerce son effet caractéristique avec retour aux valeurs normales du volume des urines et des boissons, pour des doses administrées par voie intramusculaire de 5 ou 10 unités internationales (fig. 1, 2, 4 et 5). 6, 7, 8 et 9)

Enfin l'association de chlorpropamide à dose inefficace (250 mg/jour) et de vasopressine à dose également insuffisante (1 U. I./jour) paraît entraîner une légère réduction de la polyuro-polydipsie insipide (fig. 4 et 5), très inférieure à la correction observée sous l'effet de doses supérieures isolées de lysine-vasopressine.

Interprétation des résultats

Le diabète insipide expérimental du Chien obtenu par lésion hypothalamique peut être corrigé par l'administration intramusculaire de fortes doses de lysine-vasopressine (5 à 10 U. I.).

Par contre le chlorpropamide, généralement efficace en clinique humaine dans le traitement du « diabète insipide », n'exerce aucun effet sur la polyuro-polydipsie importante provoquée chez le Chien par section du faisceau supra-optico-hypophysaire. A dose égale ou inférieure à la moitié de la dose humaine, ce sulfamidé hypoglycémiant associé à la lysine-vasopressine à dose infra-liminaire (1 U. I./jour) semble renforcer l'effet antidiurétique de la préparation « post-hypophysaire ».

Ces résultats obtenus chez le Chien sont en plein accord avec ceux de Miller et coll. (1970) montrant, chez le Rat atteint de diabète insipide hypothalamique total, l'absence d'effet antidiurétique du chlorpropamide et le renforcement par le chlorpropamide de l'action oligurique de petites doses de vasopressine.

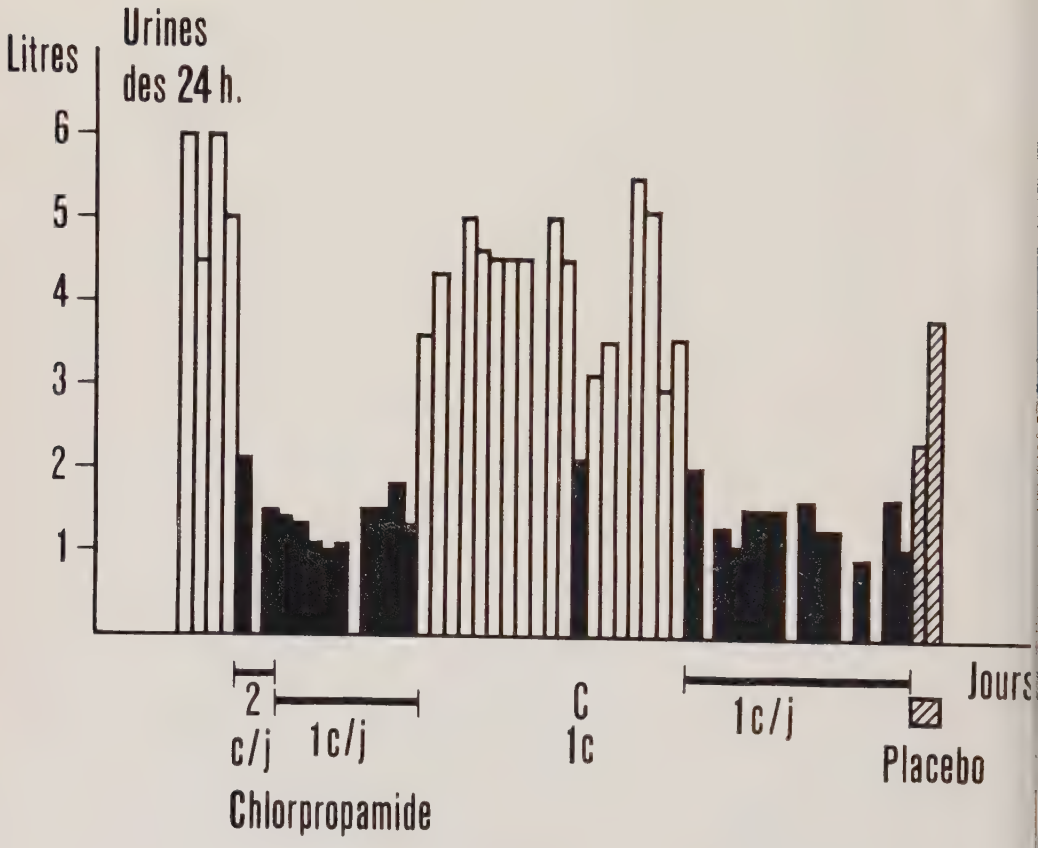

FIGURE 3
Influence du chlorpropamide sur le volume quotidien des urines.

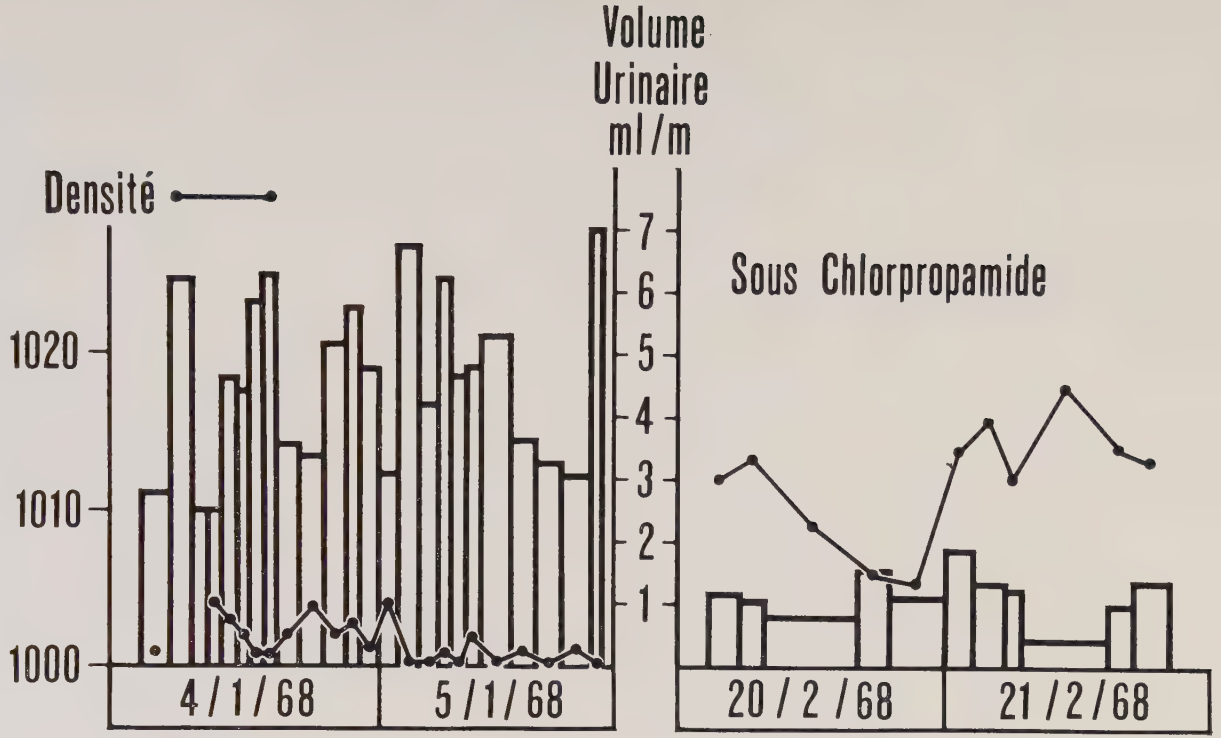

FIGURE 4
Effet du chlorpropamide sur le volume et la densité urinaires.

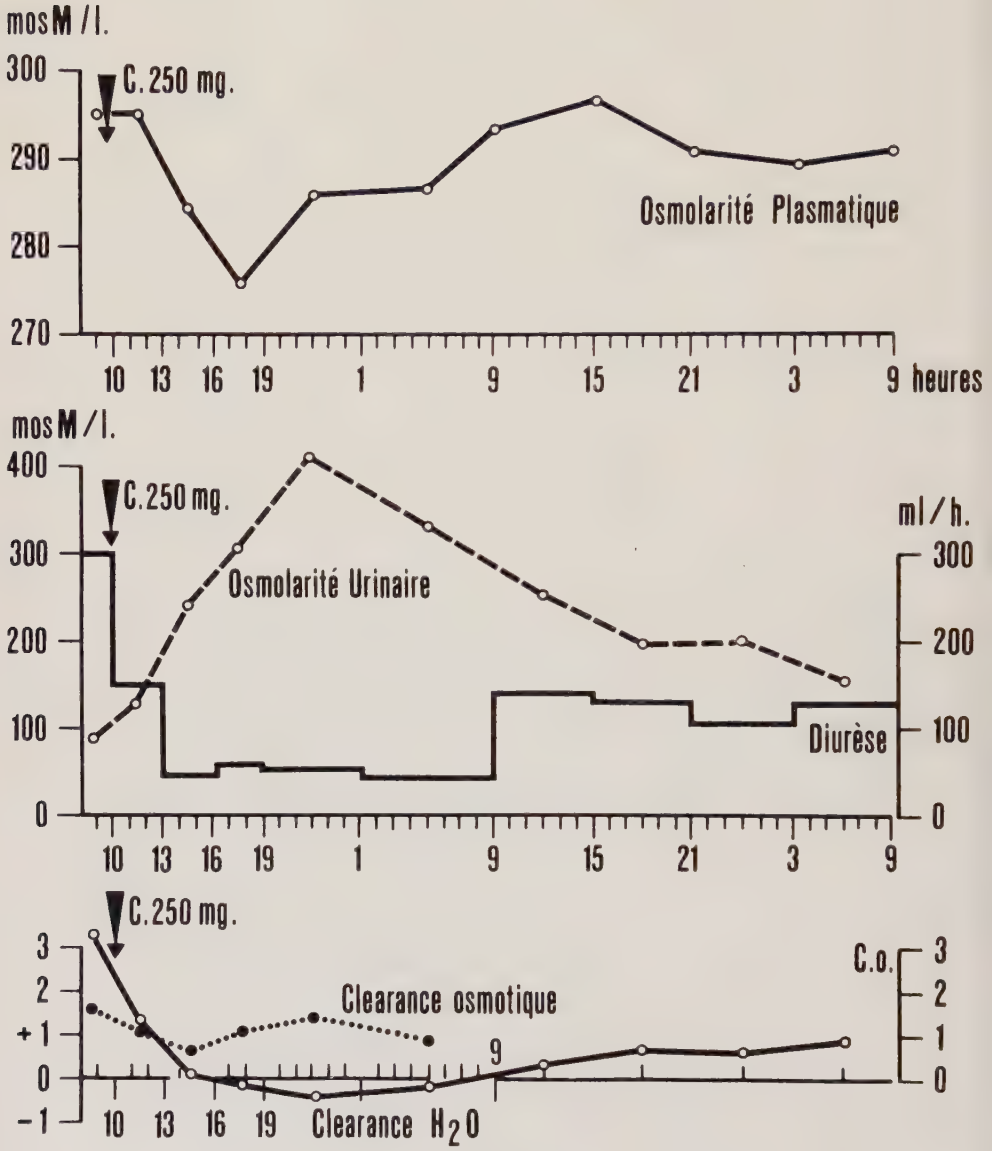

FIGURE 5

Effet du chlorpropamide sur l'osmolarité plasmatique, l'osmolarité urinaire, la clearance osmotique et la clearance de l'eau libre.

De toutes ces expériences, on peut conclure que le chlorpropamide n'est pas en lui-même un agent andidiurétique suffisant et qu'il exerce ses effets seulement en présence d'hormone antidiurétique. On pourrait supposer aussi que ce sulfamidé hypoglycémiant stimule la sécrétion d'hormone antidiurétique par les noyaux hypothalamiques incomplètement détruits. On peut objecter toutefois à cette conception que le chlorpropamide est toujours efficace malgré la freination neuro-hypophysaire par l'alcool. Mais la valeur exacte de cet argument fondé sur l'inhibition de la neuro-hypophyse par l'alcool éthylique dont être précisée, car l'éthanol ne bloque complètement que les réponses antidiurétiques aux stimuli osmotiques.

En conclusion, le chlorpropamide, sulfamidé hypoglycémiant utilisé couramment en clinique humaine dans le traitement du diabète insipide, n'exerce pas d'effet antidiurétique chez le chien porteur d'un diabète insipide expérimental, mais potentialise l'effet de doses infra-liminaires de lysine-vasopressine. L'action du chlorpropamide requiert donc la présence d'hormone antidiurétique. Celle-ci peut tirer son origine soit d'une sécrétion neuro-hypophysaire persistante au cours d'un diabète insipide incomplet, soit d'une stimulation par le sulfamide d'une neuro-sécrétion vasopressinique résiduelle.

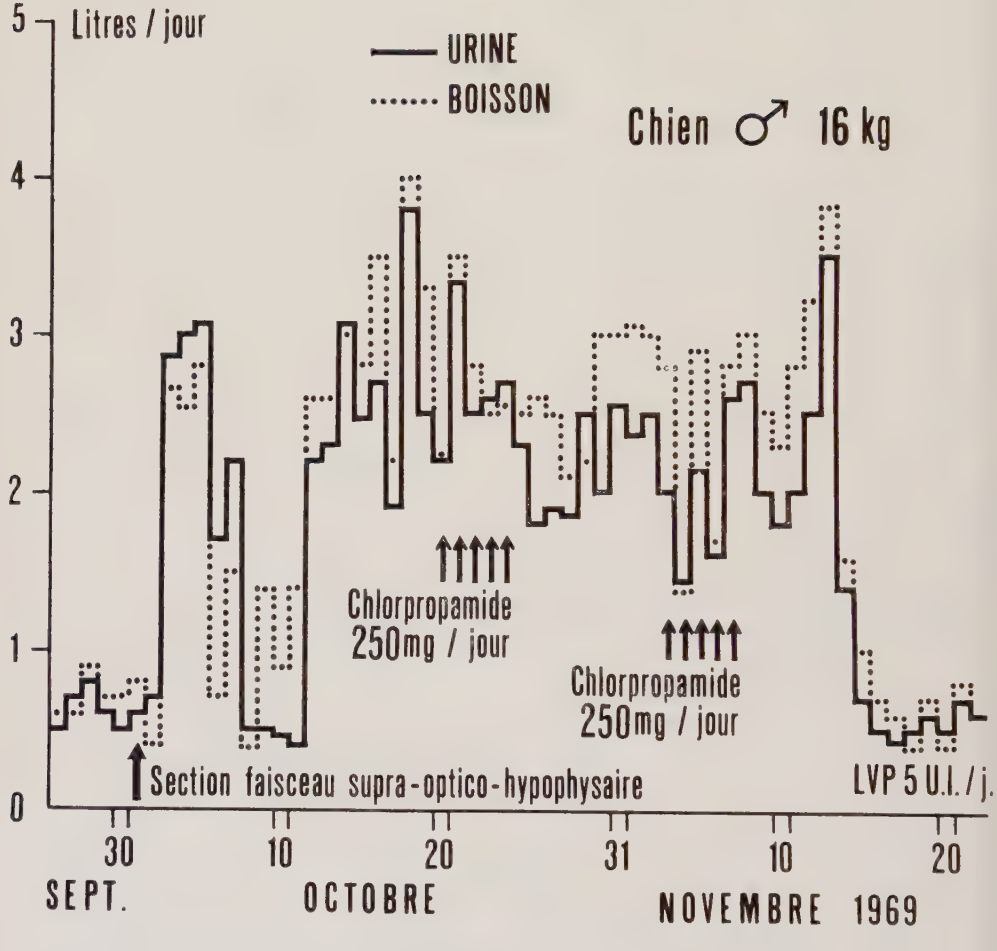

FIGURE 6

Influence du chlorpropamide et de la lysine-vasopressine sur la polyurie et la polydipsie d'un Chien en diabète insipide expérimental.

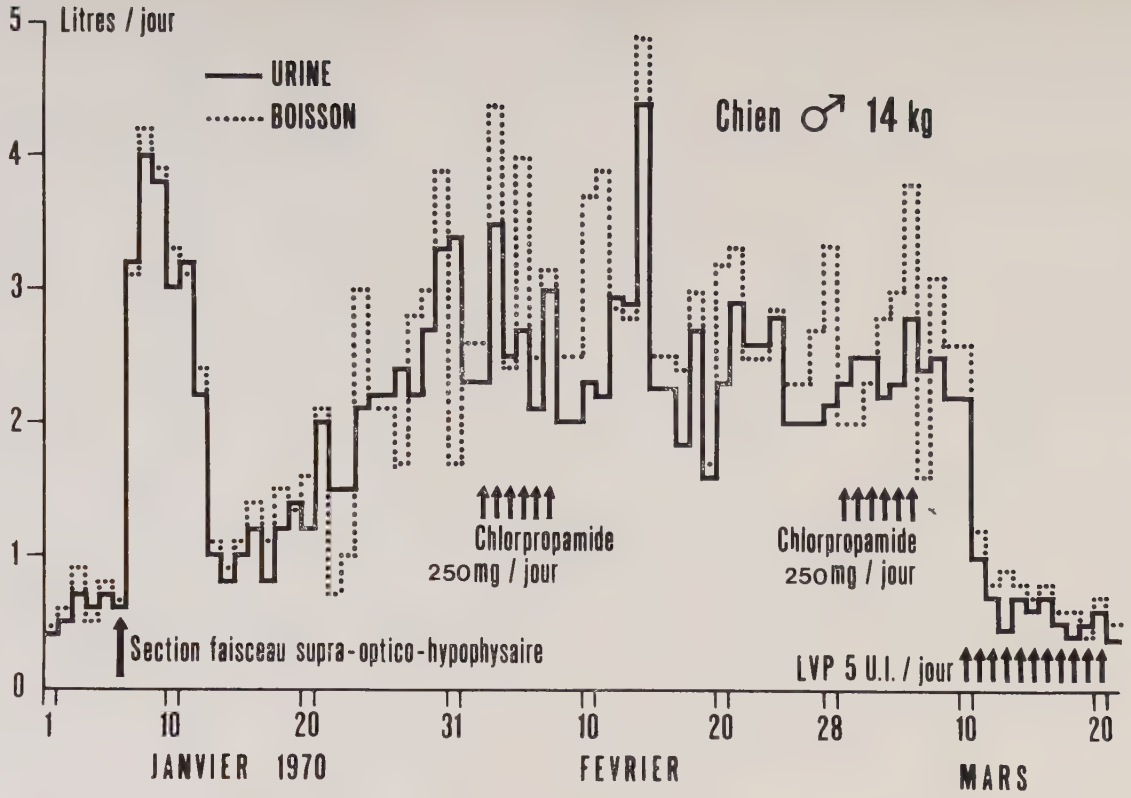

FIGURE 7

Influence du chlorpropamide et de la lysine-vasopressine sur la polyurie et la polydipsie d'un Chien en diabète insipide expérimental.

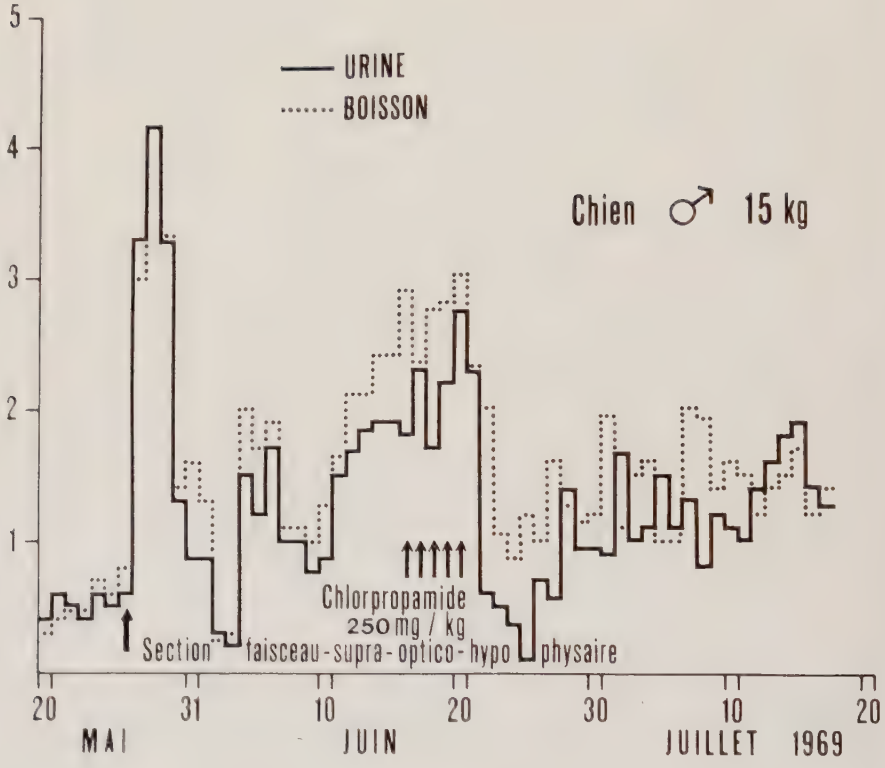

FIGURE 8

Influence du chlorpropamide et de la lysine-vasopressine sur la polyurie et la polydipsie d'un Chien en diabète insipide expérimental modéré.

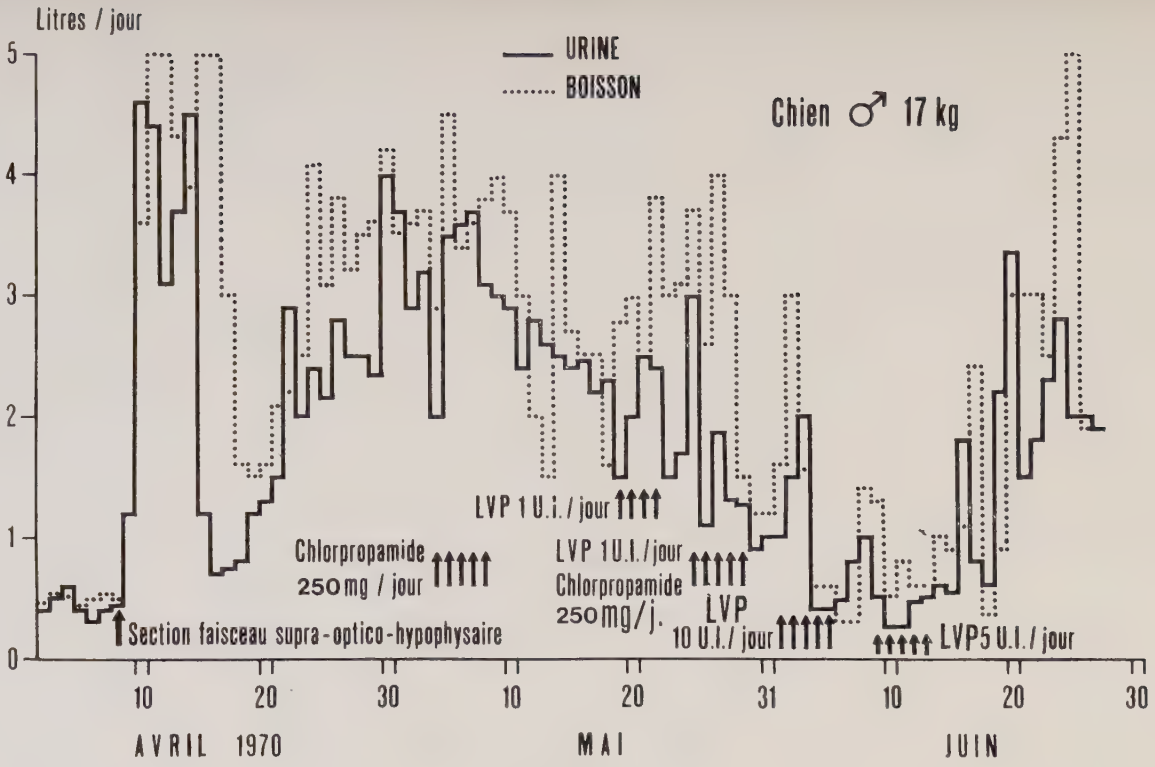

FIGURE 9

Influence du chlorpropamide, de la lysine-vasopressine et de l'association chlorpropamide-vasopressine sur la polyurie et la polydipsie d'un Chien en diabète insipide expérimental.

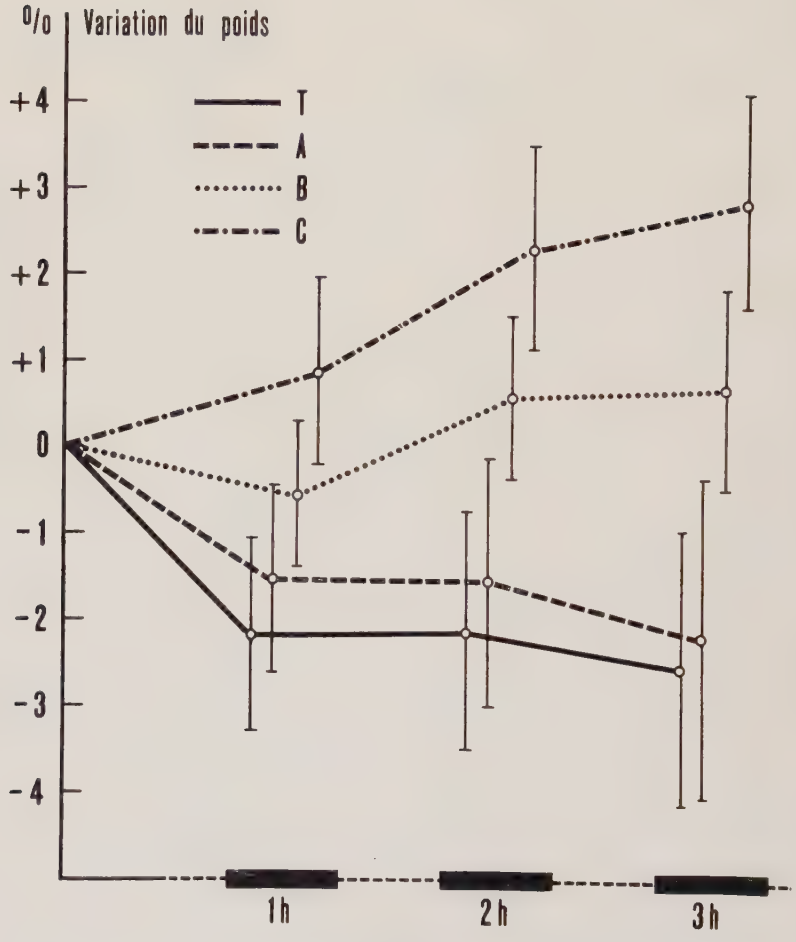

FIGURE 10

Variation pondérale des Crapauds après administration de chlorpropamide (A), d'A. D. H. (25 000 µU/100 g) (B), de chlorpropamide + A. D. H. (C).

CHAPITRE III

L'EFFET DU CHLORPROPAMIDE SUR LES MOUVEMENTS DE L'EAU CHEZ LE CRAPAUD

(figure 10 et tableau)

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Pharmacie de Toulouse par les professeurs G. ROUX et J.-C. DUMAS avec le docteur D. MAS.

Afin d'essayer d'apporter quelques faits nouveaux relatifs à l'influence du chlorpropamide sur le métabolisme de l'eau, il nous a paru intéressant de juger de son action — qu'il soit administré seul ou associé à de l'A. D. H. — chez le Crapaud commun Bufo bufo, animal réactif dont la réponse à la vasopressine est bien connue : ce neuropeptide, en augmentant l'absorption d'eau et en diminuant son élimination, provoque un accroissement pondéral des animaux, d'ailleurs proportionnel au logarithme de la dose administrée (DUMAS, 1966).

Techniques

Le protocole ayant été décrit dans la thèse du professeur J.-C. DUMAS (1966) nous n'en rappellerons que l'essentiel :

Les animaux sont immergés dans des récipients individuels, remplis d'eau ordinaire, 16 heures avant le début de l'expé-

rience et durant tout l'essai. Toutes les pesées sont effectuées après miction forcée.

Les animaux sont d'abord pesés deux fois à une heure d'intervalle : nous obtenons ainsi pour chaque sujet le poids moyen qui nous permet d'établir des séries comparables.

Ensuite, après miction, les animaux qui serviront de témoins (séries T), reçoivent, par injection dans le sac lymphatique dorsal, 5 ml d'eau distillée pour 100 g de poids. Les autres reçoivent pour 100 g de poids soit :

— 5 ml d'une suspension de chlorpropamide + poudre (séries A) ;

— 5 ml d'une solution de vasopressine (séries B) (lysine-vasopressine ++ ;

— 5 ml d'une suspension renfermant le chlorpropamide et la vasopressine (séries C).

Tous les animaux sont ensuite pesés d'heure en heure pendant trois heures.

Pour exprimer les résultats, nous calculons pour chaque animal et pour chacune des pesées effectuées après l'injection, le pourcentage de variation du poids par rapport au poids moyen augmenté de 5 % (volume injecté). Cette valeur nous permet d'établir pour chaque série et pour chaque heure un pourcentage moyen de variation du poids.

Nous avons en outre soumis nos résultats à une étude statistique : calcul de l'intervalle de confiance à t 0,05, comparaison des moyennes.

+ Diabinèse * Clin-Pfizer.

++ Lysine-Vasopressine * Sandoz

Résultats

Ils sont rassemblés dans le tableau ci-joint.

A) Le chlorpropamide à la dose de 50 mg/100 g animal ne démontre chez Bufo bufo aucun effet comparable à celui observé lors de l'administration de vasopressine.

Quelques essais ont été effectués avec une dose de 100 mg/100 g animal, mais dans de telles conditions, ce sulfamide semble démontrer une certaine toxicité.

B) Aux doses de 25 000 et 50 000 µU/100 g de poids, la lysine-vasopressine provoque une nette rétention hydrique qui va croissant avec le temps, d'autant plus marquée que la dose est plus forte.

C) L'association chlorpropamide + A. D. H. a une action toujours au moins égale à celle de l'A. D. H. seule.

Lorsque le sulfamide est associé à la plus petite dose d'A. D. H. (25 000 µU/100 g) il renforce d'une manière significative l'action de l'hormone antidiurétique sur la rétention hydrique chez le Crapaud. La figure correspondante permet de juger de cet effet qui est encore plus marqué à la troisième heure qu'à la deuxième heure.

Interprétation des résultats

Les résultats de nos essais nous permettent de penser que le chlorpropamide n'a pas d'action « mimant celle de la vasopressine » sur la rétention hydrique de Bufo bufo.

Par contre il renforce d'une manière significative l'action de l'hormone antidiurétique exogène à condition toutefois que celle-ci ne soit pas administrée à trop forte dose. Une constatation identique a été récemment publiée par Miller et Moses (1970) qui ont démontré, chez le Rat présentant un

diabète insipide, d'une part l'absence d'action du chlorpropamide administré seul, d'autre part la potentialisation de la vasopressine par cette substance à condition que l'hormone soit injectée en faible quantité. On peut penser qu'à la dose d'A. D. H. de 50 000 µU/100 g, l'imbibition du Crapaud est déjà tellement importante qu'elle ne peut être accrue.

Ces conclusions sont en plein accord avec les résultats d'INGELFINGER et HAYS (1969) d'une part et ceux de MENDOZA (1970) d'autre part obtenus sur des vessies isolées de Bufo marinus et montrant l'insensibilité de cet effecteur à l'action du chlorpropamide seul.

Chapitre IV

DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Les faits cliniques et expérimentaux passés en revue au cours de cette thèse établissent l'efficacité du chlorpropamide dans le traitement du diabète insipide clinique, son manque d'effet « antidiurétique » chez le Chien en état de diabète insipide expérimental et chez le Crapaud, et enfin la potentialisation de l'action de faibles doses de vasopressine par le chlorpropamide.

Ces conclusions permettent de discuter de trois mécanismes possibles de l'action antidiurétique du chlorpropamide.

La première observation faisant état d'une action antidiurétique du chlorpropamide a été publiée par Arduino et coll. (1966).

Depuis lors de nombreux travaux portant sur l'utilisation de ce sulfamide hypoglycémiant dans le diabète insipide et les potomanies ont été publiés et ont même donné lieu à une table ronde (Lyon, 1969).

Cependant, si les résultats thérapeutiques sont incontestables le mécanisme de cette action antidiurétique demeure hypothétique, en effet le chlorpropamide ne paraît pas :

— diminuer la filtration glomérulaire ;

— avoir d'action sur le tube collecteur car il est inactif dans le diabète insipide néphrogénique ;

— favoriser la sécrétion ou la libération d'A. D. H.

L'activité antidiurétique de l'insuline étant généralement admise, on pouvait penser que l'accroissement de l'insulinémie qu'il provoque était l'élément déterminant, mais il ne peut en être ainsi car d'autres sulfamides hypoglycémiants dont le mécanisme d'action s'explique également par une insulinémie augmentée, ne sont pas doués d'une telle propriété antidiurétique.

1. Action rénale directe

En faveur de ce mécanisme, on peut avancer :

— l'absence d'effet du chlorpropamide dans les diabètes insipides néphrogéniques (Arduino et coll., 1968),

— la négativisation de la clearance de l'eau libre par le chlorpropamide,

— l'annulation par l'acide éthacrynique de l'antidiurèse induite par le chlorpropamide (Bricaire et coll., 1968),

— l'action natriurétique du chlorpropamide récemment démontrée chez l'homme et chez le Rat (Beaufils, 1968) (Tourniaire et coll., 1970), mais insuffisante à rendre totalement compte de l'effet du chlorpropamide dans le diabète insipide.

Malgré tous ces arguments favorables à une action rénale du chlorpropamide, ce mécanisme ne peut être retenu, puisque le sulfamidé hypoglycémiant perd son activité oligurique chez le Chien en diabète insipide expérimental, c'est-à-dire à l'absence de structures neuro-sécrétantes et de vasopressine endogène.

2. Renforcement de l'effet de la vasopressine endogène

In vitro sur la vessie de Batraciens, ou *in vivo* chez le Crapaud ou chez le Chien diabétique insipide, le chlorpropamide renforce l'effet de la vasopressine. Parmi les mécanismes de cette potentialisation, on peut envisager à titre d'hypothèse une inhibition de l'inactivation de l'hormone antidiurétique. Pour être étayée cette conception demanderait une expérimentation nouvelle.

Les premiers résultats de ETTINGER et FORSHAM (1970) éliminent cette possibilité d'allongement de l'action de la vasopressine.

3. Stimulation de la sécrétion antidiurétique

En faveur de ce mécanisme, on peut invoquer :

— l'inefficacité du chlorpropamide chez le Chien et chez le Rat diabétique insipide,

— l'absence d'effet au cours du diabète insipide physiologique provoqué par surcharge hydrique,

— l'existence de syndrome ressemblant à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique avec hyponatrémie sous l'effet du chlorpropamide (FINE et SHEDROVILZKY, 1970),

— L'analogie micro structurale entre les cellules neurosécrétantes et le système Béta pancréatique (ETTINGER et FORSHAM, 1970).

Les preuves formelles manquent encore ; une expérimentation est en cours au Laboratoire de Physiologie Appliquée de la Faculté de Médecine pour rechercher l'effet du chlorpropamide sur l'activité antidiurétique du sang chez le Chien normal.

CONCLUSIONS

La confrontation de résultats obtenus *in vivo* sur l'homme, ou sur l'animal, le chien en état de diabète insipide et le crapaud montre que le chlorpropamide, sulfamidé hypoglycémiant :

— réduit la polyurie et la polydipsie du diabète insipide clinique ;

— demeure inefficace dans le diabète insipide expérimental du chien par lésion hypothalamique ;

— n'exerce pas d'effet oligurique propre mais potentialise l'effet de petites doses d'hormone antidiurétique.

Nombre d'animaux	Série	Produit administré		% de variation du poids					
		Chlorpropamide mg/100 g	ADH µU/100 g	Après 1 h	P	Après 2 h	P	Après 3 h	
22	T	—	—	— 2,17 ± 0,56	—	— 2,12 ± 0,67	—	— 2,48 ± 0,78	—
22	A	50	—	— 1,48 ± 0,52	> 0,05	— 1,48 ± 0,70	> 0,05	— 2,13 ± 0,90	> 0,05
40	B	—	25 000	— 0,51 ± 0,42	0,01 < P < 0,05	+ 0,63 ± 0,47	< 0,01	+ 0,76 ± 0,56	0,01 < P < 0,05
40	C	50	25 000	+ 0,96 ± 0,54 *	< 0,01	+ 2,42 ± 0,59 *	< 0,01	+ 2,97 ± 0,62 *	< 0,01
18	T	—	—	— 0,33 ± 0,86	—	— 0,94 ± 0,91	—	— 0,84 ± 0,85	
16	A	50	—	— 1,56 ± 1,46	> 0,05	— 2,70 ± 1,35	> 0,05	— 2,00 ± 1,41	< 0,01
29	B	—	50 000	+ 3,19 ± 0,57	< 0,01	+ 5,13 ± 0,72	< 0,01	+ 5.82 ± 0,84	> 0,05
31	C	50	50 000	+ 1,34 ± 0,82 **	> 0,05	+ 3,80 ± 0,94 **	< 0,01	+ 4,90 ± 1,15 **	< 0,01

* $0,01 < P < 0,05$ par rapport à la série B
** $P > 0,05$ par rapport à la série B

Vu : *Le Président du Jury,*
P. Montastruc

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 26 mai 1971

Le Président de l'Université Paul-Sabatier :
L. Lareng

BIBLIOGRAPHIE

1. Arduino (F.), Ferraz (F.-P.-J.) et Rodrigues (J.) : Antidiuretic action of chlorpropamide inidiopathic diabetes insipidus. *J. Clin., Endocr.,* 1966, *25,* 1325.
2. Baïsset (A.), Cotonat (J.), Dechaumont (J.) et Montastruc (P.) : Effet de la surcharge hydrique sur la circulation lymphatique. Action diurétique de la lymphe. *C. R. Soc. Biol.,* 1968, *162,* 2305.
3. Baïsset (A), Cotonat (J.), Garrigues (M.), Montastruc (P.), Planques (J.) et Pujol (M.) : Recherches sur l'influence du chlorpropamide dans le diabète insipide expérimental du chien. *Communication à la Société Française de Thérapeutique et Pharmacodynamie.* Paris, déc. 1970, à paraître dans Thérapie.
4. Beaufils (F.), Chapman (A.) et Nedy (R.) : Un cas de pinéalome ectopique avec hypernatrémie par manque de soif et diabète insipide traité par chlorpropamide. *Anesth. Anal. Réan.,* 1968, *25,* 4, 429-439.
5. Berliner (R.-W.) and Davidson (D.-G.) : Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone. *J. Clin. Invest.,* 1957, *36,* 1416-1427.
6. Berndt (W.-O.), Miller (M.), Kettyle (W.-M.) and Valtin (H.) : Potentiation of the antidiuretic effect of vasopressin by chlorpropamide. *Endocrinology,* 1970, *86,* n° 5, 1028-1032.
7. Bricaire (H.), Saltiel (H.), Schaison (G.) et Valcke (J.-C.) : Traitement du diabète insipide par le chlorpropamide (à propos de sept observations). *Am. d'Endocrin.,* 1969, *30,* 61.
8. Brown (J.-J.), Chinn (R.-H.), Lever (A.-F.) et Robertson (J.-I.-S.) : Renin and angiotensin as a mechanism of diuretic induced antidiuresis in diabetes insipidus. *Lancet,* 1969, *1,* 237-239.
9. Crawford (J.-D.) and Kennedy (G.-C.) : Chlorothiazide in diabetes insipidus. *Nature,* London, 1959, *183,* 891-892.
10. Czako Laszlo et Laszlo Ferenc : Diabete insipidus es diabetes mellitus együts, 1968, 109, *34,* 1875-76.

11. De Gennes (J.-L.), Maunand (B.), Dalmon, Laudat (Ph.) et Truffert (J.) : Résultats du traitement par l'Atromide ou CPIB avec ou sans androstérone dans les hyperlipidémies (110 essais thérapeutiques sur 2 ans). *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1965, *116,* 759.

12. De Gennes (J.-L.), Bertrand (Cl.), Bigorie (B.), Truffert (J.) : Première démonstration de l'activité antidiurétique, pharmacologique et thérapeutique du clofibrate (Atromid-S) dans le diabète insipide pitressosensible. *Métabolisme de l'Eau et des Electrolytes,* 1969, *11,* 27-32.

13. De Gennes (J.-L.), Bertrand (Cl.), Bigorie (B.), Truffert (J.) : Première démonstration de l'activité antidiurétique, pharmacologique et thérapeutique du clofibrate (Atromid-S) dans le diabète insipide pitressosensible. *C. R. Acad. Sc. Paris,* 1969, *269,* 2607-2610.

14. De Gennes (J.-L.), Bertrand (Cl.), Bigorie (B.), Truffert (J.) : Etudes préliminaires de l'action antidiurétique du clofibrate (ou Atromid-S) dans le diabète insipide pitresso-sensible. *Ann. Endocrinol.,* 1970, *31,* 300-308.

15. Delbarre (F.), Poalaggi (J.-B.) et Basset (F.) : Thésaurisme « artificielle » par polyvinylpyrroline. Présentation de deux cas. *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1964, *115,* n° 3, 243.

16. Dies (F.), Suarez Antonieta and Rivera (A.) : Treatment of diabetes insipidus with orally administered compounds. *Clin. Pharmac. Ther.,* 1963, *4,* 602-611.

17. Dumas (J.-C.) : L'hormone antidiurétique. Nouvelles perspectives pour son dosage biologique. *Thèse* Doctorat d'Etat en Pharmacie Toulouse, 1966, n° 29, 1, 239.

18. Earley (L.-E.) and Orloff (J.) : The mechanism of antidiuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes insipidus. *J. Clin. Invest.,* 1962, *41,* 1988-1997.

19. Earley (L.-E.) and Orloff (J.) : Thiazide diuretics. *A. Rev. Med.,* 1964, *15,* 149-166.

20. Ettinger (B.) et Forsham (P.-H.) : Mechanism of chlorpropamide antidiuresis in diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrin.,* 1970, *31,* 552-555.

21. Fine (H.), Shedrovilzky (H.) : Hyponatremia due to chlorpropamide. A syndrome ressembling inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann. Intern. Med.*, 1970, *72,* 83-87.

22. Gilbert-Dreyfus, Sebaoun (J.) et Delzant : Codification et intérêt pratique de l'épreuve aux salidiurétiques dans les syndromes polyuro-polydipsiques. *Actual. Endocr.*, Paris, l'Expansion, éd., 1961, 19.

23. Gilbert-Dreyfus, Sebaoun (J.), Delzant (G.) et Malinsky (M.) : Conduite diagnostique et thérapeutique à tenir actuellement en face d'une polyurodipsie insipide. *Journées médicales annuelles de Broussais-La-Charité,* 1967, *51.*

24. Gilbert-Dreyfus, Sebaoun (J.), Delzant (G.) et Malinsky (M.) : Un an d'expérience du chlorpropamide dans le traitement du diabète insipide (à propos de onze observations). *Ann. Endocr.,* 1969, *30,* 71.

25. Gozarus (L.), Bogdan (A.) et Dejica (D.) : Triamtérène in the treatment of diabetes insipidus. *Appli. Therap.,* 1967, *9-10,* 839-842.

26. Heineman (H.-O.), Demartini (F.-E.) and Laragh (J.-H.) : The effect of chlorothiazide on the renal excretion of electrolytes and free water. *Am. J. Med.,* 1959, *26,* 853-861.

27. Hocken (A.-G.) et Longson (D.) : Réduction of free water clearance by chlorpropamide. *Brit. Med. Jal.,* 1968, *1,* 355.

28. Ingelfinger (J.-R.) et Hays (R.-M.) : Evidence that chlorpropamide and vasopressine share a common site of action. *J. Clin. Endoc.,* 1969, *29,* 738.

29. Kappagoda (C.-T.), Linden (R.-J.), Snow (H.-M.) : The effect of distending the junction between the superior vena cava and the right atrium in the dog. *J. Physiol.,* G. B., 1970, *208,* n° 2, 50 P-60 P.

30. Katsuki (S.) et Mitsuo (I.) : Antidiuretic effect of biguanides. *Lancet,* 1966, *11,* 530.

31. Meinders (A.-E.), Touber (J.-L.) et De Vries (L.-A.) : Chlorpropamide treatment in diabetes insipidus. *Lancet,* 1967, *2,* 544-546.

32. Meinders (A.-E.), Touber (J.-L.) et De Vries (L.-A.). : Chlorpropamide treatment in diabetes insipidus. *Lancet,* 1967, *9,* 544.

33. MLLER (M.) and MOSES (A.-M.) : Potentiation of vasopressine action by chlorpropamide in vivo. *Endocrinology*, 1970, *86*, n° 5, 1024-1027.

34. REFORZO-MEMBRIVES (J.), MOLEDO (L.-I.), LANARO (A.-E.) et MEGIAS (A.) : Antidiuretic effect of 1-Propyl-3-chlorobenzen sulfonylurea (chlorpropamide). *Journal clin. endocr.*, 1968, *28*, 332.

35. REVILLE (Ph.), BUCHHEIT (F.), DE LA HARPE (F.) : Le traitement du diabète insipide par le chlorpropamide. *Strasbourg Médical.*

36. TOURNIAIRE (J.), GUINET (P.), GHARIB (Cl.) et MAZENOD (B.) : La place de la chlorpropamide dans le traitement des syndromes polyuro-polydipsiques. *Rev. Lyon Méd.*, 1970, *19*, 229-253.

37. TOURNIAIRE (J.), GHARIB (Cl.), SASSARD (J.), DELBARRE (B.) et MAZENOD (B.) : Natriurèse induite par la chlorpropamide intraveineuse chez l'homme et chez le rat. *Ann. Endoc.*, 1970, *31*, n° 5, 969-974.

Imp. FOURNIE 27, b. Riquet, Toulouse — 6-71 - D. L. 71-2 - 2346